

Aus dem Pathologischen Institut der

Freien Universität Berlin

Ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. Volker Becker

DIE MAGENSAFTSEKRETION BEI RATTEN MIT AKUTER
TRANSDUODENO-GASTRISCHER FISTEL NACH
STIMULATION MIT HISTAMIN UND PENTAGASTRIN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Keffler, geb. Pabst, Carmen-Sylvia

aus Berlin

1972

Aus dem Pathologischen Institut der
Freien Universität Berlin
Ehemaliger Direktor: Professor Dr. med. Volker Becker

Die Magensaftsekretion bei Ratten mit akuter trans-
duodeno-gastrischer Fistel nach Stimulation mit
Histamin und Pentagastrin

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Keßler, geb. Pabst, Carmen-Sylvia
aus Berlin

Berlin 1972

Referent: Priv. Doz. Dr. H. P. Seelig

Korreferent: Professor Dr. med. P. Körtge

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 21. Dezember 1972



Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
A. <u>Einleitung und Problemstellung</u>	
1. Pylorusligatur	2
2. Orale Aspiration des Magensaftes	2
3. Chronische Magenfistel	3
4. Chronisch denervierte Magentasche	3
5. Messung der Sekretion am perfundierten Magen	3
6. Akute transduodeno-gastrische Fistel	4
B. <u>Methodik</u>	
1. Anlage der akuten transduodeno-gastrischen Fistel	6
2. Magensaftanalyse	7
3. Angaben über die Tierversuche	8
C. <u>Ergebnisse</u>	
1. Bestimmung der Fehlerbreite der Titrationsmethode	10
2. Volumensekretion, HCl-Konzentration und Gesamt-HCl-Sekretion während der ersten Sammelperiode (t_{0-3h})	11
a) Häufigkeitsverteilung der Volumina	11
b) Abhängigkeit der Volumensekretion vom Tiergewicht	12
c) Abhängigkeit der HCl-Konzentration vom Tiergewicht	12
d) Abhängigkeit der Gesamt-HCl-Sekretion vom Tiergewicht	13
3. Volumensekretion, HCl-Konzentration und Ge- samt-HCl-Sekretion beim unbeeinflussten Tier während t_{0-3h} und t_{3-6h}	15
a) Volumensekretion	15
b) HCl-Konzentration	16
c) Gesamt-HCl-Sekretion	17
4. Volumensekretion, HCl-Konzentration und Ge- samt-HCl-Sekretion (t_{0-3h} und t_{3-6h}) nach sub- cutaner Injektion von Saline	19
5. Volumensekretion, HCl-Konzentration und Ge- samt-HCl-Sekretion nach Stimulation mit Imido ROCHE	20

	<u>Seite</u>
6. Volumensekretion, HCl-Konzentration und Gesamt-HCl-Sekretion nach Stimulation mit Pentagastrin	25
D. <u>Diskussion</u>	29
E. <u>Zusammenfassung</u>	36
F. <u>Literaturverzeichnis</u>	37
G. <u>Lebenslauf</u>	

A. Einleitung und Problemstellung

Sekretionsstudien am Rattenmagen wurden erst vor etwa 30 Jahren begonnen, während sie am Hund - dem klassischen Versuchstier der Magenphysiologie - schon im späten 19. Jahrhundert durchgeführt wurden. Dies mag auf die besonderen anatomischen Verhältnisse des Rattenmagens sowie auf die schwierigere Methode der Saftgewinnung zurückzuführen sein. Anatomisch unterscheidet sich der Magen der Ratte von dem des Hundes durch den etwa ein Drittel des Gesamtmagens umfassenden Vormagen (Rumen), der von einem mehrschichtigen verhornendem Plattenepithel ausgekleidet wird. Die linea circularis trennt den sekretorisch aktiven Drüsenmagen mit Fundus, Cardia und Pyloruszone vom Rumen ab. In den zylinderepithelbedeckenden Drüsenschläuchen des Fundes befinden sich die salzsäureproduzierenden Belegzellen vorwiegend basal gelegen. Sie nehmen gegen die Pyloruszone hin ab.

Die ersten Untersuchungen über die Sekretion des Rattenmagens und über seine Antwort auf säurestimulierende Substanzen wurden von ROE und DYER (1939) und FRIEDMAN (1943) durchgeführt. Während ROE und DYER nach Histmain-Gaben eine gesteigerte Sekretionsantwort nachweisen konnten, sprachen die Ergebnisse von FRIEDMAN gegen eine signifikante Stimulation der HCL-Sekretion durch Histamin. Dieser Streit wurde inzwischen eindeutig zugunsten der stimulierenden Eigenschaft von Histamin entschieden. Mit der steigenden Anzahl der Untersuchungen vermehrten sich die zur Saftgewinnung angewandten Methoden. Sie unterscheiden sich ebenso sehr in der Qualität ihrer Ergebnisse wie in ihrem apparativen und operativen Aufwand. Prinzipiell können die bisher entwickelten Methoden der Saftgewinnung bei der Ratte in sechs verschiedene Arten mit entsprechenden Modifikationen unterteilt werden (vgl. Abb. 1), auf die hier kurz eingegangen werden soll.

1. Pylorusligatur

Die Pylorusligatur wurde zuerst von ROE und DYER (1939) angewandt. Die Saftgewinnung erfolgte durch eine Punktion des Rumens. Modifiziert wurde diese Methode durch die gleichzeitige Anlage einer chronischen Fistel bei Pylorusligatur von KOMAROV, RAYPORT, SHAY und FELS (1944). Die Anlage einer chronischen Fistel wurde dann nicht mehr durchgeführt und die Saftgewinnung erfolgte durch die Entnahme des Magens (SHAY, KOMAROV, FELS, MERANZE, GRUENSTEIN und SIPLE (1945)). In dieser standardisierten Form (SHAY, SUN, GRUENSTEIN (1954)) erfuhr die Methode verbreitete Anwendung (SHAY-Ratte). Der Nachteil der SHAY-Ratte liegt in der Notwendigkeit zahlreicher Kontroll- und Versuchstiere, da kein individueller Leerwert gemessen werden kann. Weitere Nachteile bestehen in der durch die Kumulation des Sekretes hervorgerufenen Magen-Distension und in der hohen Ulcus-Rate, die bis zu 80 % betragen kann (SHAY KOMAROV, FELS, MERANZE, GRUENSTEIN und SIPLE (1945); MADDEN, RAMSBURG, HUDLEY (1951); DONALD und CODE (1952)). Die hohe HCl-Konzentration der Magensäfte sowie das große Sekretvolumen und die hohe Ulcus-Rate können durch eine simultane Vagotomie verhindert werden (HUDLEY, MADDEN und RAMSBURG 1951; GRUENSTEIN, HARKENS und SHAY 1947; CONALD und CODE 1952; KOMAROV, KIM und SHORE 1963; GUERRIN, DEMAILLE, LHERMINE und DURANT 1964; LEVINE 1965; BRODIE und KNAPP 1966). Als Ursache für die dabei auftretende Sekretdepression werden die fehlende Stimulation der Säure durch Speichel (LEVINE 1965) oder die Ausschaltung des Vagus angeführt (BRODIE und KNAPP 1966).

2. Orale Aspiration des Magensaftes

THORNTEN und CLIFTON (1959) modifizierten die von HUNT und SPURRELL (1951) beim Menschen eingeführte Sacharose-Test-

Testmahlzeit für den Rattenversuch. Die Saftgewinnung erfolgte durch orale Aspiration, wobei das Test-Mahl wieder zurückgewonnen wird. Einer direkten Aspiration des Saftes bedienten sich auch KLEIN, GEORGHU, FROTZ und EDER (1968) und GEORGHU, KLEIN, FROTZ, IRMAN und EDER (1969) bei Sekretions-Studien nach Betazol- und Pentagastrin-Stimulation. Verständlicherweise können hierbei nur sehr geringe Saftmengen gewonnen werden.

3. Chronische Magenfistel

Eine Methode zur Anlage einer chronischen Magenfistel im Rumen wurde von LANE und IVY (1957) entwickelt. Sie wurde mehrfach zu Untersuchungen mit Gastrin angewendet (ADASHEK und GROSSMAN 1963; LEE und THOMSON; HALTER, GÄNGULI, MARSHALL und CREAN 1966). Eine ähnliche Methode wurde von KOMAROV und BOYD (1963) beschrieben. Die Anlage einer chronischen Magenfistel ist operationstechnisch jedoch nicht einfach. Die Tiere bedürfen ferner einer sehr guten postoperativen Pflege.

4. Chronisch denervierte Magentasche

Diese operativ sehr aufwendige Methode wurde erstmals von ALPHIN und LIN (1959) beschrieben. Hierbei ist die Anlage einer glandulären und aglandulären Magentasche möglich. Für Sekretionsanalysen kann nur die glanduläre Tasche verwendet werden. SVENNSON (1970) hat neben der Heidenhaintasche noch eine Duodenostomie und eine Gastro-Jejunostomie angelegt.

5. Messung der Sekretion am perfundierten Magen

Die Konzeption dieser Methode geht auf GOSH und SCHILD (1958) zurück. Nach Anlage einer Ösophagostomie wurde ein

Ösophagus-Katheter in den Magen vorgeschoben. Der Ösophagus wurde unter Schonung des Nervus Vagus ligiert. Eine transduodeno-gastrische Fistel drainierte die durch den Ösophagus-Katheter perfundierte Flüssigkeit, deren Acidität kontinuierlich gemessen wurde. Die ursprüngliche Perfusion mit N/4000 NaOH wurde von LAI (1964) durch Saline oder Pufferlösung ersetzt. Diese Methode diente zur Untersuchung von Serum von Zollinger-Ellison-Patienten auf säurestimulierende Substanzen (MOORE, MURAT, ENDAHL, BAKER und ZOLLINGER 1967; WILSON, MATHISON, SCHULTE und ELLISON 1968; WILKEN, HARDY, TURNER, LOWE, HUNT und BILUPS 1969) und zu Sekretionsanalysen mit Histamin, Gastrin, Pentagastrin und Caerulein (VASSEUR, WALTZING und HARICHAUX 1966; BARRET 1966; ALBINUS und SEWING 1968; BENNET und HOGLIN 1968; SEWING und ALBINUS 1969).

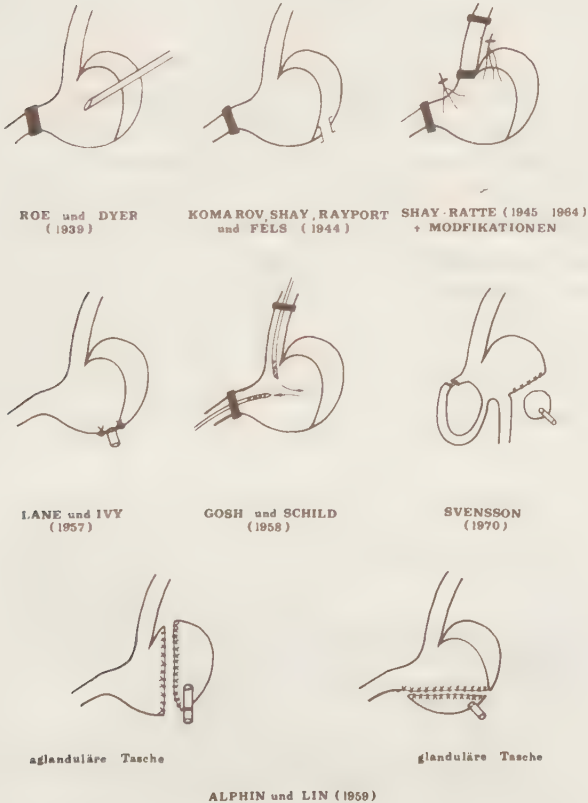
6. Akute transduodeno-gastrische Fistel

Im Prinzip wurde die Anlage einer transduodeno-gastrischen Fistel schon von DONALD und CODE (1952) durchgeführt. In größerem Rahmen fand sie allerdings bei BONFILS, ROSSI und LAMBLING (1958) Anwendung. Die Anlage einer transduodeno-gastrischen Fistel kann ebenso schnell durchgeführt werden wie die Pylorusligatur, hat aber den Vorteil, daß die individuelle Basalsekretion vor der Stimulation gemessen werden kann. Untersuchungen mit dieser Methode wurden bisher jedoch ausschließlich zur Prüfung von Urin auf säurestimulierende Substanzen durchgeführt (BADER, LAUDAT, DUBRASQUET und LAMBLING 1963; BONFILS, BADER, DUBRASQUET und LAMBLING 1963, 1965; LAMBLING, BONFILS, BADER und DUBRASQUET 1964; BADER und BONFILS 1969). Ergebnisse über das Sekretionsverhalten nach Stimulation mit Histamin, Pentagastrin und Gastrin liegen nicht vor.

Da erst anhand von Dosis-Wirkungskurven die Genauigkeit und Ergiebigkeit einer biologischen Testmethode ermittelt wer-

den kann, wurde das Sekretionsverhalten von Ratten mit akuter transduodeno-gastrischer Fistel nach Stimulation mit Histamin und Pentagastrin analysiert, wobei besonders die versuchsphysiologischen Gegebenheiten berücksichtigt werden sollen.

Abb. 1



Methoden zur Magensaftgewinnung bei Ratten

(Aus: SEELIG, H. P.: Gastrin-Inaktivierung und Abbau, Habilitationsschrift, Berlin 1971)

B. Methodik

1. Anlage der akuten transduodeno-gastrischen Fistel

48 Stunden vor Versuchsbeginn erhielten die Ratten eine Glucose-Kochsalzlösung (9 g NaCl und 150 g Glucose/100 ml) ad libitum. Zur Verhinderung der Koprophagie wurden die Tiere in Käfigen mit Gitterrosten gehalten.

Die Tiere wurden in Äthernarkose auf einer Plexiglasunterlage (35 x 15 cm) an den vier Extremitäten mit kleinen Riemern festgeschnallt. Das Abdomen wurde durch einen 2 cm langen Schnitt in der Medianlinie vom Xiphoid ausgehend eröffnet. Das Duodenum wurde 0,5 cm distal des Pylorus inzidiert. Durch die Inzisionsstelle wurde transpylorisch ein auf einem Mandrin (S III) sitzender, am Ende mehrfach perforierter PVC-Katheter (Länge: 9,5 cm, Innendurchmesser 0,3 cm) 1 cm tief in den Magen vorgeschoben und durch eine Pylorusligatur mit Catgut fixiert. Der Bauchschnitt wurde zweischichtig vernäht und der Katheter am distalen Schnitttrand nach außen geleitet. Anschließend wurden Tierkörper und Unterlage mit Mullbinden umwickelt und umgekehrt auf ein Gestell gelegt. Das Tier lag nun mit seiner Bauchseite der Mullbinde auf (Abb. 2).

Abb. 2



Lagerung der Tiere während des Versuchsablaufes
(Aus.: SEELIG, H. P.: Gastrin-Inaktivierung und Abbau. Habilitationsschrift, Berlin 1971)

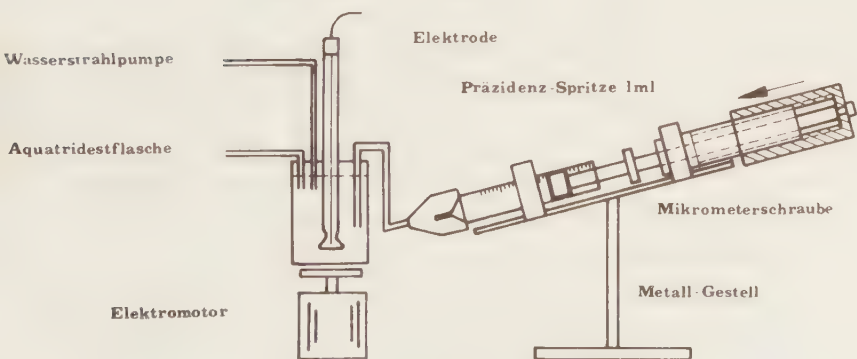
2. Magensaftanalyse

Die Magensäfte wurden in graduierten Zentrifugengläsern gesammelt, zentrifugiert, abgossen und bis zur Titration (12-24 h) bei 4 °C (maximal 24 Std.) gelagert.

Die Titration erfolgte mit 0,15 N NaOH bei einer Vorlage von 0,5 oder 1,0 ml Magensaft unter Verwendung einer Einstabmeßkette (SCHOTT). Eine Magnetrührereinrichtung sorgte für die gute Durchmischung des Magensaftes während der Titration.

Zur Bestimmung der freien HCl wurde auf pH = 3,5, der totalen HCl auf pH = 7,0 titriert. Die Zugabe der NaOH bei der Titration erfolgte mit einer Präzidenz-Spritze (KÜHN; Kolbendurchmesser = 7,01 mm, Red. Sollgewicht = 996,90 mg, Inhaltsfehler der Spritze = 0,26 %). Der Spritzenstempel war durch eine Mikrometerschraube zu bewegen (Mikro-Präzidenz-spritzengerät, BRAUN, Melsungen). (Abb. 3)

Abb. 3



TITRATIONSEINRICHTUNG

Zur Bestimmung der Titrationsgenauigkeit wurden von einem Magensaftgemisch 20 Proben von 1 ml auf pH 3,5; 7,0; 7,4 und 9,0 titriert. Die Mittelwerte und Standardabweichungen wurden bestimmt. Zu je 5 ml des gleichen Magensaftgemisches wurden 0,5 ml 0,1 N HCl und 0,5 ml 0,5 N HCl zugegeben und die zur Titration verbrauchte NaOH mit der an den Mittelwerten berechneten Sollmenge bei den entsprechenden pH-Werten verglichen (vgl. Tab. II).

Die Berechnungen der Meßdaten wurden mit Hilfe eines Tisch-Computers (WANG Laboratories, Inc.) durchgeführt. Die Signifikanzberechnungen erfolgten nach dem t-Test. Die Regressionsgeraden wurden nach dem Verfahren der kleinsten quadratischen Abweichung ermittelt.^{x)}

3. Angaben über die Tierversuche

Die Untersuchungen der Säuresekretion nach Stimulation mit Histamin (Imido ROCHE) und Pentagastrin (Gastrodiagnost MERCK) wurden an männlichen Wistar-Ratten (170-430 g) durchgeführt. Die Proben wurden subcutan in die Schenkelbeuge injiziert. Es wurden nur solche Tiere ausgewertet, deren Volumensekretion innerhalb der ersten 3 Stunden (t_{0-3h}) über 1,0 ml lag. Neben Kontroll-Untersuchungen, die sich auf die Menge der Basalsekretion am unbeeinflussten Tier über 2 mal 3 Stunden (t_{0-3h} und t_{3-6h}) erstreckten, wurde die Einwirkung von 2,0 ml physiologischer Kochsalzlösung, 1-3 mg Imido ROCHE und 20-620 μ g Pentagastrin (Gastrodiagnost) /kg/Tiergewicht auf das Sekretionsverhalten geprüft (vgl. Tab. I).

Für Berechnungen der Abhängigkeit der HCl-Konzentration und Volumensekretion vom Tiergewicht in der ersten Sammelperiode (t_{0-3h}) standen noch 69 Tiere aus fremden Versuchsserien

^{x)} Programmierung SEELIG

Tab. I

Versuche	Anzahl der aus- gewerteten Tiere
Vergleich der: Basalsekretion t_{0-3h} und t_{3-6h}	54
Physiol. NaCl 2 ml s.c. nach 3 Stunden Basalsekretion	24
Imido 1,0 mg in 1 ml	16
2,0 mg in 2 ml s.c.	23
3,0 mg in 3 ml	14
nach 3 Stunden Basalsekretion	
Pentagastrin (Gastrodiagnost)	
20 μ g/kg Tiergewicht	14
40 μ g/kg	16
80 μ g/kg in 1 ml	16
160 μ g/kg Saline s.c.	38
320 μ g/kg in 2,5 ml	15
620 μ g/kg Saline s.c.	10
nach 3 Stunden Basalsekretion	

Übersicht über die Versuchsreihen mit der dazu ausgewerteten Anzahl von Tieren

zur Verfügung. (Die Werte wurden mir freundlicherweise von Herren Keßler, Linthe, Lüdcke, Plewe und Seelig überlassen.)

C. Ergebnisse

1. Bestimmung der Fehlerbreite der Titrationsmethode

Die Mittelwerte und Standardabweichungen aus 20 Titrationen des gleichen Magensaftes sind in Tabelle II wiedergegeben. Nach diesen Ergebnissen lag der maximale Fehler bei $\pm 2,8 \%$. Eine hinreichende Genauigkeit des Meßverfahrens ist damit gewährleistet.

Tab. II

Titration auf pH	Mittelwert m Val/l	Standard- abweichung m Val/l s_1
3,5	61,52	$\pm 0,40$
7,0	79,88	$\pm 0,79$
7,4	82,13	$\pm 0,53$
9,0	91,52	$\pm 0,49$

Mittelwert und Standardabweichungen von 20 Magensaft-Titrationen

Bei Recovery-Untersuchungen nach Zugabe von 0,5 N und 0,1 N HCl zu diesem Magensaftgemisch fanden sich Werte zwischen 92,14 % für 0,5 N HCl und 99,92 % für 0,1 N HCl (vgl. Tab. III).

Tab. III

	Titration auf pH	Sollmenge m Val/l	Recovery m Val/l	Recovery d. Sollmenge %
5 ml Magen- saft + 0,5 ml 0,5 N HCl	3,5	101,4	93,44	92,14
	7,0	118,7	109,81	92,51
	7,4	120,1	112,77	93,88
	9,0	128,6	121,31	94,33
5 ml Magen- saft + 0,5 ml 0,1 N HCl	3,5	65,0	64,57	99,33
	7,0	81,7	81,12	99,29
	7,4	83,7	83,64	99,92
	9,0	92,3	91,66	99,30

Sollmenge, Recovery und Recovery der Sollmenge des gleichen Magensaftgemisches nach Zugabe von HCl

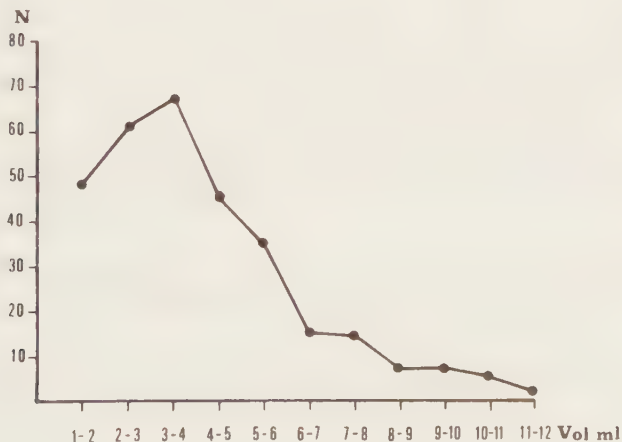
2. Volumensekretion, HCl-Konzentration und Gesamt-HCl-Sekretion während der ersten Sammelperiode (t_{0-3h})

Die Volumensekretion, HCl-Konzentration und Gesamt-HCl-Sekretion der ersten Sammelperiode (t_{0-3h}) unterliegen starken individuellen Schwankungen. An einem Material von 309 Tierversuchen wurde daher zuerst überprüft, welcher Häufigkeitsverteilung die Volumina unterliegen und welche Beziehung zwischen Volumen und Tiergewicht sowie zwischen HCl-Konzentration und Volumensekretion bestehen.

a) Häufigkeitsverteilung der Volumina

Die Volumina der ersten Sammelperiode (t_{0-3h}) lagen zwischen 1,0 ml und 14,0 ml/3h, wobei 68 % der Tiere ein Volumen zwischen 1-4 ml/3 h aufwiesen (Abb. 4). _Das mittlere Volumen beträgt: $3,08 \pm 1,65$ ml/3h

Abb. 4

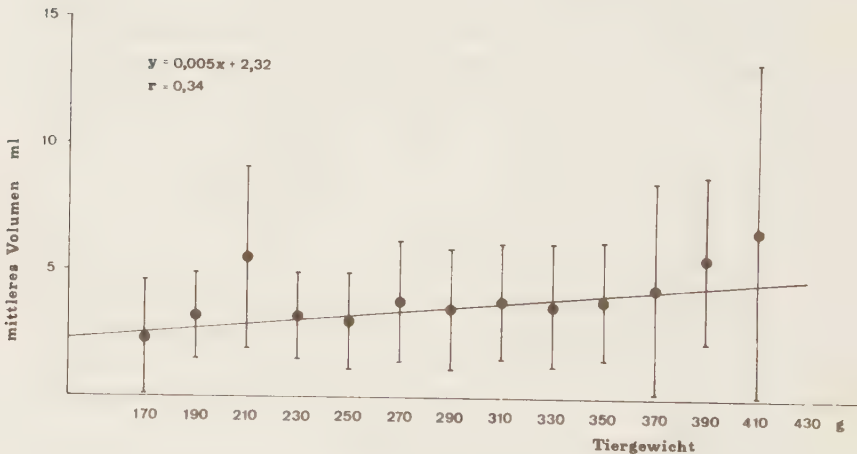


Häufigkeitsverteilung der Volumina
(N = Anzahl der Tiere)

b) Abhängigkeit der Volumensekretion vom Tiergewicht

Zur Darstellung der Beziehung zwischen Volumensekretion und Tiergewicht wurde das mittlere Volumen für Gewichtsklassen von je 20 g berechnet. Die Regressionsanalyse der Volumenmittelwerte in Abhängigkeit vom Tiergewicht ergibt zwar eine schwach positive Korrelation (Abb. 5). Bei dem kleinen Korrelationskoeffizienten ($r = 0,34$) kann jedoch keine eindeutige Aussage hinsichtlich der Beziehung von Volumensekretion und Tiergewicht gemacht werden.

Abb. 5



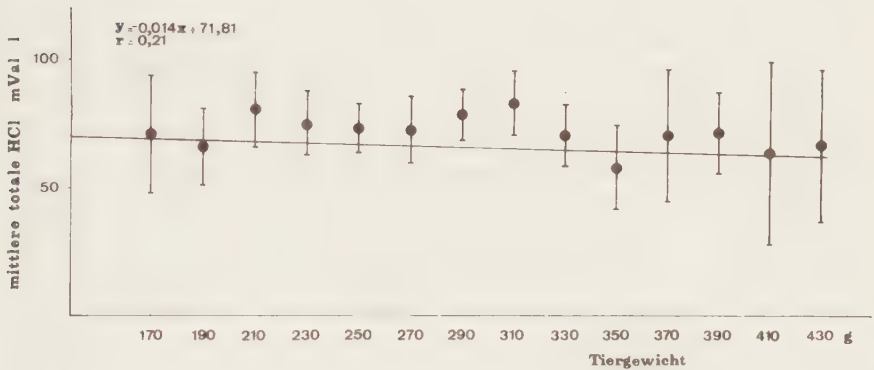
Mittlere Volumensekretion (ml) in Abhängigkeit vom Tiergewicht (g). Querbalken geben die Standardabweichung s_1 an.

c) Abhängigkeit der HCl-Konzentration vom Tiergewicht

Die mittlere Konzentration an freier HCl lag bei 309 Tieren bei 47,86 mVal/l, an totaler HCl bei 67,75 mVal/l. Die mittlere Konzentration an totaler HCl zeigt in Abhängigkeit

vom Tiergewicht zwar eine negative Korrelation (Abb. 6), die bei dem kleinen Korrelationskoeffizienten ($r = 0,21$) jedoch noch keine spezifische Aussage über eine Depression der HCl-Konzentration bei höherem Tiergewicht zuläßt. Eine Abhängigkeit zwischen Tiergewicht und HCl-Konzentration besteht bei dem vorliegenden Material offensichtlich nicht.

Abb. 6



Abhängigkeit der mittleren Konzentration an totaler HCl (mVal/l) vom Tiergewicht (g). Querbalken geben die Standardabweichung s_1 an.

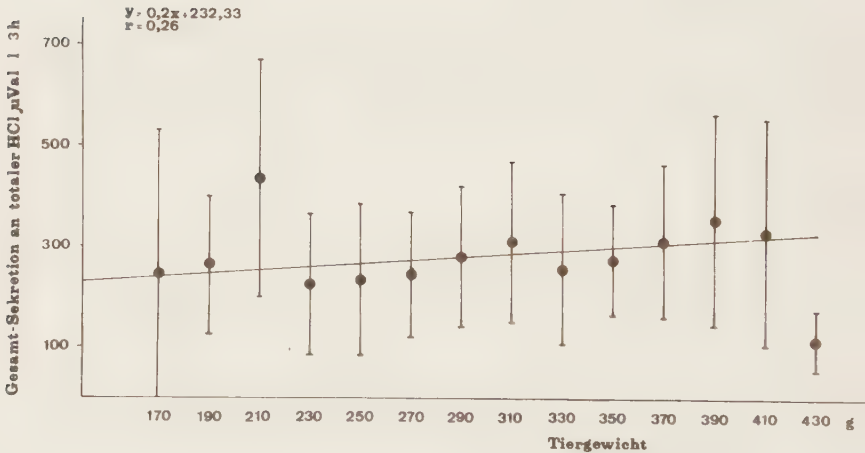
d) Abhängigkeit der Gesamt-HCl-Sekretion vom Tiergewicht

Bei der Abhängigkeit der Gesamt-HCl-Sekretion vom Tiergewicht ergibt sich eine nicht eindeutige positive Korrelation ($r = 0,26$). Die hier sichtbare Zunahme der Gesamt-HCl-Sekretion resultiert offenbar aus der Zunahme der gewichts-

abhängigen Volumensekretion bei gleichbleibender Säurekonzentration, da Volumen und Konzentration bei der Berechnung der Gesamt-HCl-Sekretion als Faktoren fungieren (Abb. 7).

Eine eindeutige Beziehung zwischen Volumensekretion, HCl-Konzentration sowie Gesamt-HCl-Sekretion und Tiergewicht kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht festgestellt werden.

Abb. 7



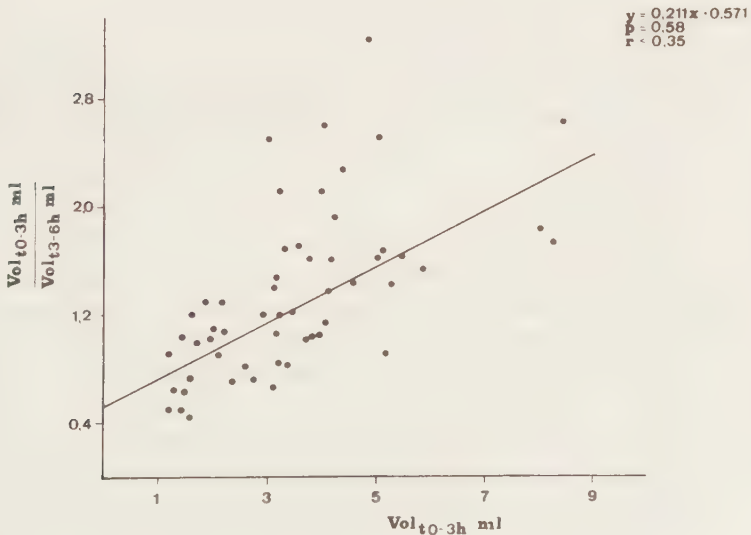
Abhängigkeit der Gesamt-Sekretion an totaler HCl (μ Val/l/3h) vom Tiergewicht (g). Querbalken geben die Standardabweichung s_1 an.

3. Volumensekretion, HCl-Konzentration und Gesamt-HCl-Sekretion beim unbeeinflussten Tier während t_{0-3h} und t_{3-6h}

a) Volumensekretion

Das mittlere Volumen lag bei 55 ausgewerteten Tieren während der ersten Sammelperiode bei $3,08 \pm 1,65$ ml/3h und sank während der zweiten Sammelperiode auf $2,48 \pm 1,48$ ml/3h (vgl. Tab. IV). Bei niederem Anfangsvolumen findet sich in der zweiten Sammelperiode jedoch eine Volumenzunahme, während bei hohem Ausgangsvolumen die Volumina der zweiten Periode abnehmen. Diese Volumenreduktion ist um so größer, je höher der erste Volumenwert liegt. Die Regressionsanalyse der Abhängigkeit von Volumen I zu Volumen II ergibt für sämtliche Werte einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,58$ (Abb. 8). Wird das Volumen I in Klassen von 1-3, 3-6 und über 6 ml/3h unterteilt, so ergibt sich für die ersten beiden Klassen eine hoch signifikante Korrelation ($p < 0,0005$ bzw. $p < 0,0025$). Im Falle der Sekretion gleich großer Volumina während der bei-

Abb. 8



Abhängigkeit des Volumens der zweiten Sammelperiode vom Volumen der ersten Sammelperiode (t_{0-3h})

den Sammelperioden gehorcht die Regressionsgerade des Quotienten $\text{Vol}_I/\text{Vol}_{II}$ in Abhängigkeit von Vol_I einer Gleichung der Form $y = 1$. Im vorliegenden Falle erhält man aber eine Gleichung der Form: $y = 0,211x + 0,571$. Das besagt, daß bei einem Anfangsvolumen unter 2,5 ml/3h während der zweiten Sammelperiode eine Volumenerhöhung zu erwarten ist, während bei Volumina über 2,5 ml/3h in der Zeit t_{3-6h} eine Reduktion des Volumens eintritt. Die Wahrscheinlichkeit dieser Beziehung ist dann signifikant ($p < 0,0015$), wenn solche Tiere ausgewertet werden, deren Volumensekretion zwischen 1,5 und 6 ml innerhalb der ersten Sammelperiode liegt.

Die versuchsspezifische Abhängigkeit von Volumen I und Volumen II muß bei der Interpretation der Versuche stimulierter Magensekretion berücksichtigt werden. Es besteht bei hohem Anfangsvolumen die Wahrscheinlichkeit einer Abnahme der Volumensekretion während der zweiten Sammelperiode, die mit den durch Stimulation hervorgerufenen Änderungen der Volumensekretion interferiert.

b) HCl-Konzentration

Eine signifikante Differenz der mittleren Konzentration an freier und totaler HCl zwischen den beiden Sammelperioden bestand nicht. Für die erste Sammelperiode lag die mittlere Konzentration an freier HCl bei $47,43 \pm 18,98$ mVal/l. Der Wert für die Konzentration an totaler HCl betrug $68,90 \pm 17,34$ mVal/l. Für die zweite Sammelperiode wurden Konzentrationen von $49,93 \pm 19,51$ und $66,99 \pm 19,52$ mVal/l gemessen (vgl. Tab. IV). Die Analyse der Einzelwerte ergab jedoch ein ähnliches Bild, wie es bei der Volumensekretion beschrieben wurde. Je höher die Anfangskonzentration der HCl liegt, desto niedrigere Werte wurden in der zweiten Periode gefunden. Diese Beziehung gilt sowohl für die Konzentration an freier wie auch an totaler HCl (Abb. 9, 10).

Für alle 55 Tiere ist die Beziehung dieser Korrelation wegen der großen individuellen Streubreite nur für den 10 % Bereich signifikant ($p < 0,1$).

Tab. IV

	Mittel $\bar{t}_{0-3h}$ $\bar{x} \pm s_1$	Mittel $\bar{t}_{3-6h}$ $\bar{x} \pm s_1$	Differenz $\bar{t}_{3-6h}$ minus $\bar{t}_{0-3h}$ $\bar{x} \pm s_1$
Volumen ml/3h	3,08 $\pm$ 1,65	2,45 $\pm$ 1,42	-0,66 $\pm$ 1,4
Konzentration an freier HCl mVal/l	47,34 $\pm$ 18,98	49,93 $\pm$ 19,51	2,58 $\pm$ 22,41
Konzentration an totaler HCl mVal/l	68,94 $\pm$ 17,34	66,99 $\pm$ 19,52	-0,96 $\pm$ 20,56
Gesamt-Sekret. an freier HCl mVal/3h	0,173 $\pm$ 0,123	0,136 $\pm$ 0,072	-0,041 $\pm$ 0,127
Gesamt-Sekret. an totaler HCl mVal/3h	0,240 $\pm$ 0,143	0,185 $\pm$ 0,100	-0,068 $\pm$ 0,136

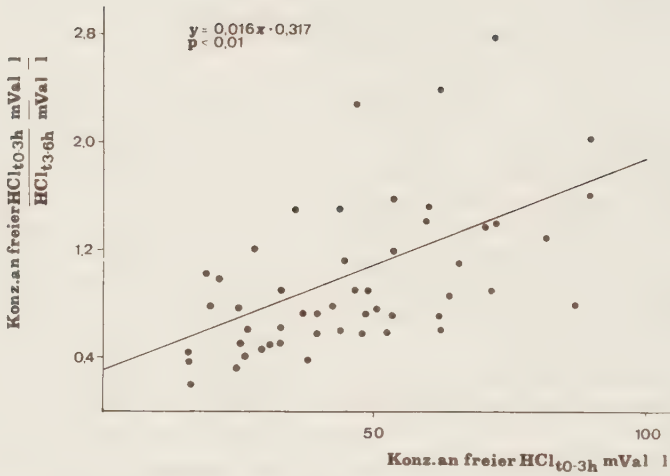
Mittelwerte und Standardabweichungen der ersten und zweiten Sammelperiode bei 55 Tieren

Eliminiert man die Tiere, deren Volumen I nicht innerhalb der Grenzen von 1-6 ml, und deren HCl-Konzentration nicht innerhalb von 25,0 - 70,0 mVal/l in der ersten Sammelperiode liegt, erhält man eine signifikante Korrelation ($p < 0,0005$). Dies gilt für die Abhängigkeit der HCl-Konzentration von erster und zweiter Sammelperiode.

c) Gesamt-HCl-Sekretion

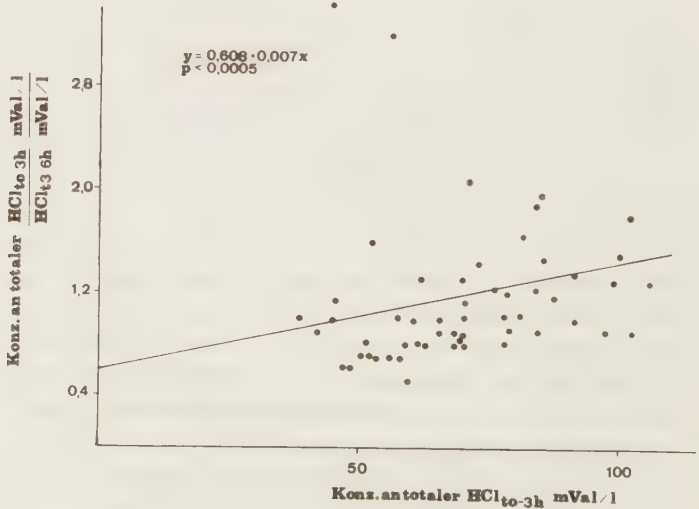
Die mittlere Gesamt-HCl-Sekretion nimmt bei 55 Tieren sowohl für die freie HCl wie auch für die totale HCl bei nicht-stimulierten Tieren um 0,041 $\pm$ 0,127 bzw. 0,068 $\pm$ 0,163 mVal/3h in der zweiten Sammelperiode ab. Diese Abnahme wird durch die Reduktion des Volumens bei annähernd gleicher HCl-Konzentration hervorgerufen. Auch hier zeigen sich die beschriebenen Abhängigkeiten der Sekretion der zweiten Sammelperiode von denen der ersten. Die Korrelation dieser Beziehung ist für alle Werte signifikant ($p < 0,0005$). Bei hoher Anfangs-

Abb. 9



Abhängigkeit der Konzentrationen der freien HCl der zweiten Sammelperiode von der Konzentration der ersten Sammelperiode (t_{0-3h})

Abb. 10



Abhängigkeit der Konzentration der totalen HCl der zweiten Sammelperiode von der Konzentration der ersten Sammelperiode (t_{0-3h})

sekretion nimmt die Sekretion in der zweiten Sammelperiode in Abhängigkeit von der Höhe der Anfangssekretion ab. Diese Beziehungen gelten sowohl für die Sekretion von freier wie auch von totaler HCl.

4. Volumensekretion, HCl-Konzentration und Gesamt-HCl-Sekretion (t_{0-3h} und t_{3-6h}) nach subcutaner Injektion von Saline

Bei 24 Tieren wurde das Verhalten der Magensaftsekretion nach subcutaner Injektion von 2,0 ml physiologischer Kochsalzlösung überprüft. Gegenüber den Ergebnissen am unbeeinflussten Tier fand sich eine stärkere Abnahme des mittleren Volumens nach Kochsalz-Injektion (vgl. Tab. V). Die Volumendepression ist wegen der hohen Standardabweichung jedoch nicht signifikant.

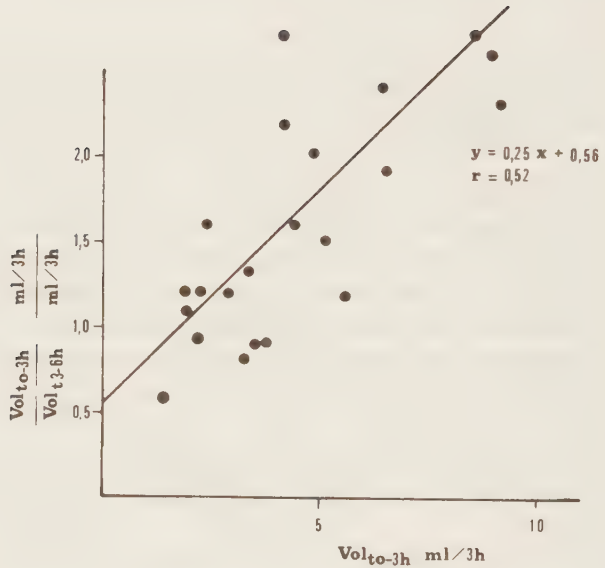
Tab. V

	Basalsekretion Mittel $t_{(3-6h)-(0-3h)}$ $\bar{x} \pm s_1$	Kochsalz-Injektion Mittel $t_{(3-6h)-(0-3h)}$ 2 ml NaCl $\bar{x} \pm s_1$
Vol ml/3h	-0,66 $\pm$ 1,4	-1,94 $\pm$ 2,18
Konzentration an freier HCl mVal/l	2,58 $\pm$ 22,41	2,00 $\pm$ 24,62
Konzentration an totaler HCl mVal/l	-0,96 $\pm$ 20,56	-1,40 $\pm$ 22,04
Gesamt-Sekret. an freier HCl mVal/3h	-0,041 $\pm$ 0,127	-0,076 $\pm$ 0,126
Gesamt-Sekret. an totaler HCl mVal/3h	-0,068 $\pm$ 0,136	-0,116 $\pm$ 0,143

Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s_1) der Differenzen von erster und zweiter Sammelperiode bei der Basalsekretion und nach Injektion von 2,0 ml NaCl

Es finden sich hier ebenfalls die Depression der Volumensekretion und HCl-Konzentration (Abb. 11) während der zweiten Sammelperiode bei hoher Sekretionsrate während der Zeit

Abb. 11



Abhängigkeit des Volumens der zweiten Sammelperiode ($t_{0-3h/3-6h}$) von dem Volumen der ersten Sammelperiode (t_{0-3h}) nach Injektion von 2,0 ml Saline

t_{0-3h} . Wegen der geringen Versuchstierzahl werden allerdings nur sehr niedere Korrelationskoeffizienten gefunden.

5. Volumensekretion, HCl-Konzentration und Gesamt-HCl-Sekretion nach Stimulation mit Imido ROCHE

Zu Beginn der zweiten Sammelperiode (t_{3-6h}) wurde je 1, 2 oder 3 mg Imido ROCHE pro Tier injiziert. Bei allen 3 Imido-Dosen nahm die mittlere Volumensekretion während der zweiten Sammelperiode ab. Eine relative Zunahme des mittleren Volumens fand sich nach Stimulation mit 2 mg Imido. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (vgl. Tab. VI und Abb.12)

ab. VI

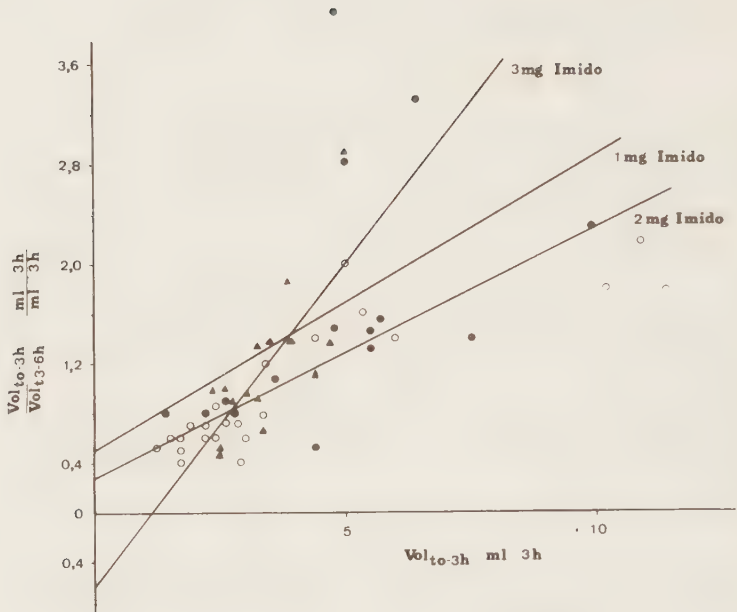
	Basalsekretion am unbeeinflussten Tier s_1	I M I D O		
		1,0 mg s_1	2,0 mg s_1	3 mg s_1
Vol ml/3h	-0,66 $\pm$ 1,4	-1,51 $\pm$ 2,04	-0,04 $\pm$ 2,46	-0,88 $\pm$ 2,3
Konz. freie mVal/l	HCl 2,58 $\pm$ 22,41	13,75 $\pm$ 24,97	32,91 $\pm$ 22,99	43,46 $\pm$ 20,65
Konz.totale mVal/l	HCl -0,96 $\pm$ 20,56	9,16 $\pm$ 19,18	26,24 $\pm$ 23,17	33,95 $\pm$ 20,17
Ges.-Sekret. freie HCl mVal/3h	-0,041 $\pm$ 0,127	-0,061 $\pm$ 0,186	0,139 $\pm$ 0,134	0,050 $\pm$ 0,152
Ges.-Sekret. totale HCl mVal/3h	-0,068 $\pm$ 0,136	-0,094 $\pm$ 0,200	0,114 $\pm$ 0,150	0,050 $\pm$ 0,152

Vergleich der Werte: Sekretion ohne Stimulation und nach Stimulation mit Imido 1,0, 2,0, 3,0 mg ($\pm$ = Differenz von erster und zweiter Sammelperiode, s_1 = Standardabweichung)

Die Analyse der Einzelwerte ergibt denselben Befund wie er schon bei der Basalsekretion am unbeeinflussten Tier und nach Applikation von Saline gefunden wurde. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der initialen Volumensekretion (t_{0-3h}) und der Sekretion in der zweiten Sammelperiode (t_{3-6h}). Bei einem hohen Ausgangsvolumen nimmt die Volumensekretion trotz Stimulation weiterhin ab (Abb. 12).

Die mittlere Konzentration an freier und totaler HCl zeigt nach Stimulation mit Imido eine dosisabhängige (1-3 mg) Zunahme (Abb. 13). Die Zunahme der mittleren Konzentration an freier HCl gegenüber dem unbeeinflussten Tier ist schon für 1 mg Imido signifikant ($p < 0,005$; vgl. Tab. VII).

Abb. 12



- 1 mg Imido $y = 0,52 + 0,24x$ $r = 0,56$
- 2 mg Imido $y = 0,36 + 0,16x$ $r = 0,86$
- ▲ 3 mg Imido $y = -0,67 + 0,54x$ $r = 0,92$

Abhängigkeit des Volumens der zweiten Sammelperiode von der ersten Sammelperiode (t_{0-3h}) 1,0; 2,0 und 3,0 mg

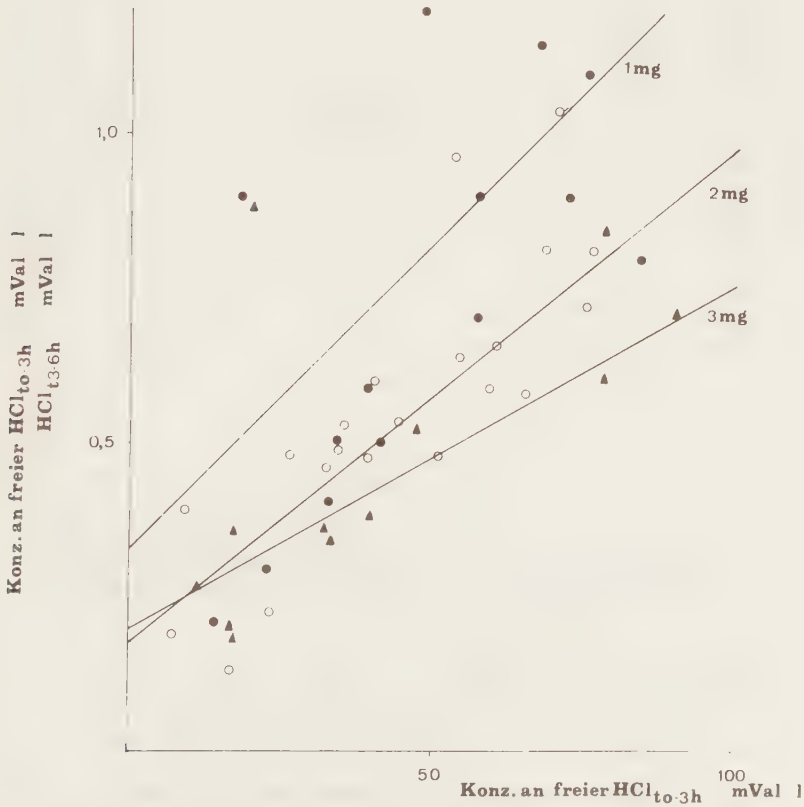
Tab. VII

	gegen Basal- sekretion		gegen Imido 1 mg		gegen Imido 2,0 mg	
	t	p	t	p	t	p
Imido 1,0 mg	1,722	<0,005				
2,0 mg	5,404	<0,0005	2,471	<0,01		
3,0 mg	6,196	<0,0005	3,519	<0,0025	1,404	<0,1

Signifikanz-Berechnung der Imido-Stimulationswerte (1,0; 2,0; 3,0 mg) gegen die Basalsekretionswerte und gegeneinander (t und p berechnet nach Student t-Test)

Auch hier ergibt die Analyse der Einzelwerte die schon bei dem unbeeinflussten Tier aufgezeigte Abhängigkeit der HCl-Konzentration (t_{3-6h}) von der Ausgangslage der HCl-Konzentration (t_{0-3h}). Die Steigung der Regressionsgeraden der Abhängigen HCl (t_{0-3h}) und HCl ($t_{0-3h/3-6h}$) nahm jedoch umgekehrt proportional der Stimulans-Dosis ab (Abb. 13). Dies besagt, daß auch bei anfänglich höheren HCl-Konzentrationen (t_{0-3h}) ein stimulatorischer Effekt sichtbar wird.

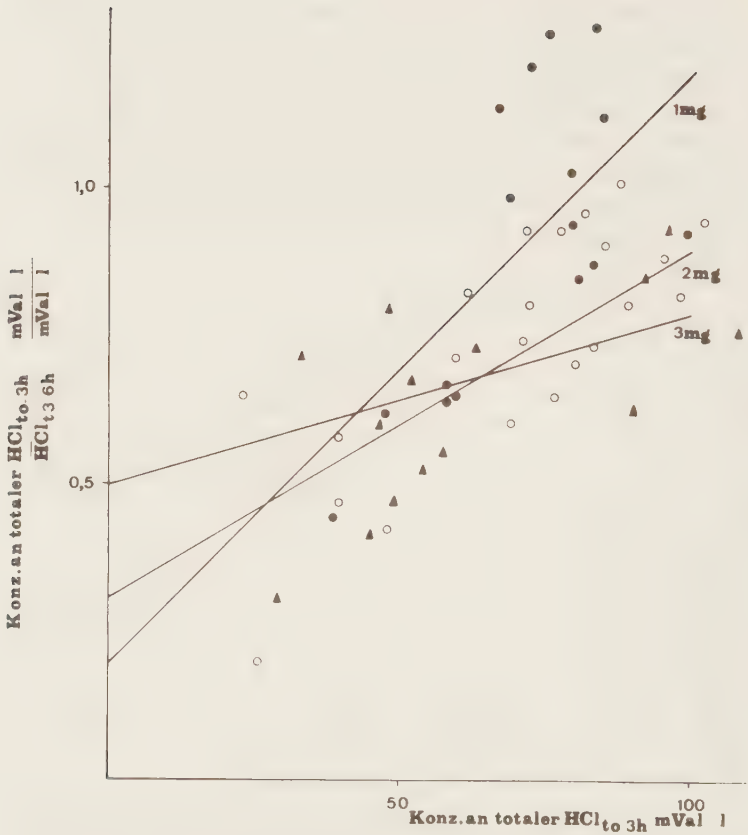
Abb. 13



Abhängigkeit der Konzentration an freier HCl der 2. Sammelperiode von der 1. Sammelperiode (t_{0-3h})

- 1 mg Imido: $y = 0,01x + 0,33$ $r = 0,69$
- 2 mg Imido: $y = 0,008x + 0,198$ $r = 0,81$
- ▲ 3 mg Imido: $y = 0,005x + 0,268$ $r = 0,63$

Abb. 14



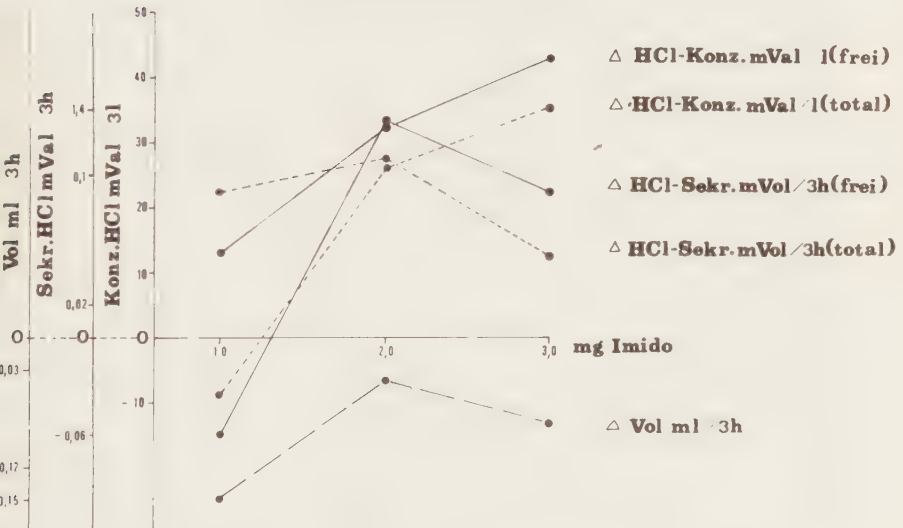
Abhängigkeit der Konzentration an totaler HCl der zweiten Sammelperiode von der ersten Sammelperiode (t_{0-3h}) nach Stimulation mit Imido 1,0; 2,0; 3,0 mg

- 1 mg Imido: $y = 0,01x + 0,20$ $r = 0,67$
- 2 mg Imido: $y = 0,006x + 0,314$ $r = 0,77$
- ▲ 3 mg Imido: $y = 0,004x + 0,394$ $r = 0,63$

Im Gegensatz zur progressiven dosisabhängigen Zunahme der HCl-Konzentration nach Stimulation mit 1-3 mg Imido, erreichte die Gesamt-HCl-Sekretion schon bei 2 mg Imido einen Maximalwert (Tab. VI), was auf die im Verhältnis zur HCl-Konzentration stärkere Abnahme der Volumensekretion bei 3 mg Imido zurückzuführen ist.

Da sich die Gesamt-HCl-Sekretion aus den Faktoren Volumen und HCl-Konzentration zusammensetzt, gelten auch für die Beziehungen zwischen anfänglich hoher Gesamt-HCl-Sekretion und der Abnahme innerhalb der zweiten Sammelperiode trotz Stimulation.

Abb. 15

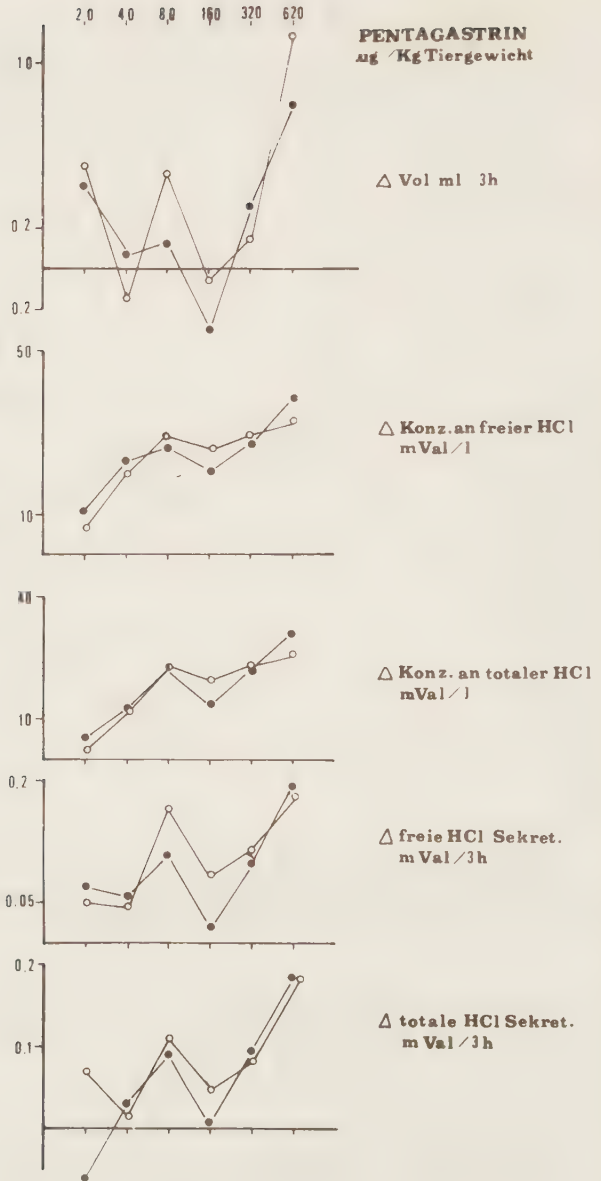


Volumensekretion, HCl-Konzentration (freie und totale) Gesamt-HCl-Sekretion (freie und totale) nach Stimulation mit Imido 1,0; 2,0; 3,0 mg

6. Volumensekretion, HCl-Konzentration und Gesamt-HCl-Sekretion nach Stimulation mit Pentagastrin (Tab. VIII, Abb. 16) (Gastrodiagnost)

Bei Stimulation mit 20 bis 620 μ g Pentagastrin/kg Tiergewicht zeigt sich eine dosisabhängige Zunahme der Konzentration an freier und gebundener Säure. Eine signifikante Zunahme der HCl-Konzentration konnte in diesen Versuchen ab

Abb. 16



Volumensekretion, HCl-Konzentration (freie und totale) und Gesamt-HCl-Sekretion (freie und totale) nach Stimulation mit Pentagastrin (20-620 µg/kg Tiergewicht)

● -Werte: alle Tiere

○ -Werte: Tiere mit Volumina über 1,5 und unter 6,0 ml und mit HCl-Konzentrationen über 25 mVal/l und unter 70 mVal/l während to-3h

Tabelle VIII

Pentagastirin ($\mu\text{g/kg}$ Tiergewicht)

	Kontroll- versuch ohne Sti- mulation	a		b		a		b		a		b		a		b		a		b	
		20		a	b	40		a	b	80		a	b	160		a	b	320		a	b
Vol./ ml 3 h	- 0,66 + 1,4	+ 0,46 + 1,30	+ 0,51 + 1,46	+ 0,06 + 0,88	- 0,16 + 0,89	+ 0,13 + 1,62	+ 0,47 + 0,37	- 0,38 + 1,73	- 0,05 + 1,33	0,30 + 0,88	0,15 + 0,48	0,87 + 1,34	1,13 + 1,45								
Konz. an freier HCl mVal/l S ₁	+ 2,58 + 22,41	11,45 + 18,36	6,85 + 17,99	23,50 + 16,71	20,54 + 13,20	27,43 + 13,96	29,78 + 16,10	21,02 + 18,03	26,76 + 14,70	27,97 + 17,76	29,36 + 15,29	39,40 + 19,37	33,25 + 18,74								
Konz. an totaler HCl mVal/l S ₁	- 0,96 + 20,56	+ 5,65 + 17,54	3,09 + 22,03	13,14 + 14,43	13,07 + 13,45	21,33 + 11,96	22,16 + 14,00	14,04 + 15,21	20,71 + 13,68	22,92 + 13,58	22,40 + 13,51	31,04 + 17,21	26,18 + 16,60								
Sekret. an freier HCl mVal/3h S ₁	- 0,041 + 0,127	0,070 + 0,115	0,055 + 0,133	0,066 + 0,063	0,054 + 0,071	0,119 + 0,080	0,168 + 0,089	0,022 + 0,165	0,082 + 0,113	0,106 + 0,071	0,110 + 0,058	0,195 + 0,113	0,183 + 0,145								
Sekret. an totaler HCl mVal/3h S ₁	- 0,068 + 0,136	- 0,072 + 0,147	0,072 + 0,172	+ 0,036 + 0,0799	0,026 + 0,087	0,0978 + 0,086	0,112 + 0,058	0,001 + 0,181	0,058 + 0,126	0,095 + 0,071	0,088 + 0,057	0,186 + 0,134	0,183 + 0,170								
N	54	14	7	16	10	16	9	38	19	15	9	10	6								

a-Werte = alle Tiere

b-Werte = Es wurden nur Tiere verwendet, deren Volumina über 1,5 ml und unter 6,0 ml und deren HCl-Konzentrationen über 25 mVal/l und unter 70 mVal/l in der ersten Sammelperiode (t_{0-3h}) lagen.S₁ = Standardabweichung

einer Dosis von 40 μg Pentagastrin/kg Tiergewicht nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Bei einer Dosis von 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ beträgt die Signifikanz der Konzentrationszunahme nur $p < 0,1$. Bei der erhaltenen Dosiswirkungs-Kurve ist die Abnahme der HCl-Konzentration bei einer Dosis von 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Tiergewicht gegenüber den mit 40 und 80 μg erhaltenen Werten besonders auffällig. Berücksichtigt man bei der Auswertung allerdings nur solche Tiere, deren Volumen und HCl-Konzentration während der 1. Sammelperiode über 1,5 und unter 6,0 ml und über 25 und unter 70 mVal/l lagen, macht sich die Reduktion der Säurekonzentration bei einer Dosis von 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ innerhalb des Verlaufes der Dosis-Wirkungskurve nicht mehr so stark bemerkbar. Ein Vergleich der mittleren Konzentrationen an freier HCl der ersten Sammelperiode bei den einzelnen Versuchsserien, zeigt, daß gerade bei den Versuchstieren mit einer Stimulation mit 40 und 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ die freie HCl-Konzentration weit unter dem sonstigen Versuchsdurchschnitt lag (38, 16 bzw. 35,95 mVal/l). Aufgrund der Analyse der Versuche mit nicht stimulierten Tiere müssen wir in diesen Fällen eine primäre Zunahme der HCl-Konzentration in der zweiten Sammelperiode $t_{3-6\text{h}}$ auch ohne eine Stimulation für wahrscheinlich halten. Auf diese endogene Zunahme der HCl-Konzentration projiziert sich in diesen Fällen noch die durch Stimulation mit Pentagastrin erzeugte Erhöhung der HCl-Konzentration. Hierdurch ergeben sich zu hohe Endwerte der Konzentration, die nicht der wahren Stimulationsrate entsprechen.

D. Diskussion

Ein Vergleich der eigenen Werte mit den durch andere Methoden gefundenen Resultaten läßt sich wegen der unterschiedlichen Methoden kaum durchführen, und kann sich zwangsläufig nur auf einige Autoren beschränken. Als Vergleichsbasis wurde hier die Gleichartigkeit der Methode, die Dauer der Magensaftsammelperiode und die Art der Stimulation gewählt. Diese Voraussetzungen erfüllten die Autoren DONALD und CODE (1952), SHAY, SUN und GRUENSTEIN (1954), BONFILS, ROSSI und LAMBLING (1958), HANSKY (1968) und KLEIN, GHEORGHIU, FROTZ, JIRMANN und EDER (1969).

DONALD und CODE und BONFILS, ROSSI und LAMBLING wandten zur Analyse der Basalsekretion die Transduodenogastrische Fistel an, wobei der Magensaft über 3 bzw. 6 Stunden gesammelt wurde.

Eine andere Methode zur Bestimmung der Leersekretion praktizierten SHAY et al. und HANSKY. Beide wählten die Pylorusligatur, wobei HANSKY zusätzlich den Ösophagus ligierte. Die Sammelperiode betrug bei SHAY et al. 3-4 Stunden, bei HANSKY 3 Stunden. Eine unblutige Methode wählten KLEIN, GHEORGHIU, FROTZ und EDER (1968), die den Magensaft transösophageal aspirierten. Von den genannten Autoren stimulieren nur KLEIN et al. und HANSKY. Sie verwandten hierzu Histamin und Pentagastrin.

SHAY et al. und KLEIN et al. zeigen in ihren Arbeiten, daß das Volumen der Basalsekretion direkt abhängig ist von dem Gewicht der Tiere, nicht jedoch die HCl-Konzentration und Gesamt-HCl-Sekretion, SHAY et al. fand für seine Versuche hoch signifikante Korrelationskoeffizienten und Regressionsgeraden. Diese Aussage konnte mit den eigenen erzielten Resultaten bestätigt werden. Es ergab sich hier jedoch nur eine schwach positive Korrelation zwischen Tiergewicht und Volumen. Das Verhältnis Tiergewicht / HCl-Konzentration ließ - wie auch bei SHAY und KLEIN et al. -, keine Abhängigkeit erkennen. Die Abweichungen der eigenen Werte gegenüber denen von SHAY et al. und KLEIN et al. mögen zurückzuführen sein auf

das Gewicht der Versuchstiere, das bei den eigenen Versuchen mit 160-400 g höher lag als das bei SHAY et al. (120-235 g) und KLEIN et al. (220-300 g).

Die basale Volumensekretion liegt mit 3,08 ml/3h in den gleichen Größenordnungen der Autoren DONALD und CODE (3,32 ml/3h) und SHAY et al. (3,79 ml/4h). HANSKY und KLEIN et al. erhielten Werte von 4,5-5,5 ml/3h. In den Versuchen von BONFILS wurde nur ein Sekretvolumen von 3,5 ml während 6 Stunden gemessen.

Ein Vergleich der Werte für die HCl-Konzentration am unbeeinflußten Tier ergab: freie HCl 47,34 mVal/l, totale HCl: 69,84 mVal/l. Die ermittelten Ergebnisse stehen somit zwischen denen von SHAY et al. (freie HCl: 67-76 mVal/l, totale HCl: 98-107 mVal/l) und BONFILS et al. (freie HCl: 27,3 mVal/l; totale HCl: 65,1 mVal/l). DONALD und CODE fanden für die freie HCl-Konz. 39,3 mVal/l, HANSKY gibt für die totale HCl-Konz. einen Wert von 142 mVal/l an.

Aus der Literatur über die Magensaftsekretion nach Stimulation ging lange Zeit nicht ganz klar hervor, ob nach Histamin und Pentagastrin-Gaben eine Sekretionsantwort zu erwarten war oder nicht - und wenn ja -, ab welcher Dosis dieser Effekt auftrat.

ROE und DYER (1939) fanden, daß eine Histamindosis von 0,12 mg/kg Körpergewicht die HCl-Konzentration bei narkotisierter, pylorusligierter Ratte steigerte. Eine Volumenzunahme war jedoch nicht zu verzeichnen. FRIEDMANN (1943), der eine ähnliche Technik wie ROE und DYER anwandte (modifiziert: Pylorusligatur mit Punktion des Rumens), erzielte keine signifikanten Ergebnisse nach Injektion von 0,007 und 0,014 mg/kg Körpergewicht.

KOMAROV, SHAY, RAYPORT und FELD (1944) fanden mit der Methode der gastrischen Fistel bei einer einmaligen kleinen Dosis von 0,12 mg/kg/KG keine Reizantwort; bei einer Dosis von 5,4 mg/kg/KG jedoch einen erheblichen Anstieg der HCl-Konzentration und eine geringfügige Volumenzunahme. LANGFELDT, MOSTAD und SAND (1950) hingegen zeigten in ihren Versuchen mit einer

Pylorusligatur nach SHAY, daß Histamin kein zuverlässiges Stimulanz sei. Er injizierte 0,003 mg/100 g Körpergewicht alle 20 Minuten über eine Stunde. AMBRUS und HARRISSON (1953) wiesen in ihren Untersuchungen sogar auf eine Abnahme des Volumens und der freien HCl-Konzentration nach Stimulation hin. KYLE und WELBURN (1956, Pylorusligatur nach SHAY) und LANE und IVY (1957) chronische gastrische Fistel) erzielten eine positive Sekretionsantwort nach Stimulation mit Histamin. Aus neuerer Zeit stammen die Ergebnisse von HANSKY (1968, Pylorus- und Ösophagusligatur) und KLEIN et al. (1968/69 orale Aspiration). KLEIN et al. stellten eine dosisabhängige Zunahme der HCl-Konzentration nach Stimulation mit Histamin und Pentagastrin fest. Diese Aussage konnte durch die eigenen Versuche bestätigt werden. Nach 1, 2, 3 mg Histamin stieg die HCl-Konzentration proportional den Reizdosen an. Das Volumen nahm jedoch nach Stimulation im Vergleich zur Basalsekretion ab. Auch bei Pentagastrin zeigten die eigenen Werte die gleiche dosisabhängige Zunahme.

Die maximale HCl-Ausschüttung liegt hier nach einer Pentagastringabe von 620 $\mu\text{g/kg/KG}$. Die von KLEIN et al. aufgestellte Kurve nach Pentagastrinstimulierung verläuft in 3 Wirkungsbereichen: 1. Anstieg der HCl-Konzentration, 2. Maximale Reizantwort bei 200 $\mu\text{g/kg/KG}$ und 3. Hemmeffekt bei einer Dosis von 400-2000 $\mu\text{g/kg/KG}$. Dieser Hemmeffekt, den auch HANSKY aufzeigte, konnte mit der eigenen Versuchsreihe nicht gefunden werden. Dies beruht wahrscheinlich auf dem Spektrum der Reizdosis, das sich bei KLEIN et al. von 1-2000 $\mu\text{g/kg/KG}$, bei den eigenen Versuchen jedoch nur von 20-620 $\mu\text{g/kg/KG}$ erstreckt.

Ein in dieser Arbeit besonders berücksichtigter Punkt - das Verhältnis der Sekretion zwischen 1. und 2. Sammelperiode -, wurde bisher von den Autoren nur wenig diskutiert. Hierbei zeigten sich neue Aspekte im Hinblick auf die Magensaftsekretion bei Ratten mit Transduodeno-gastrischer Fistel. Die Magensaftsekretion unterliegt bei dieser Methode einer versuchs-

spezifischen Physiologie. Sie ist gekennzeichnet durch eine von der anfänglichen Sekretionsleistung bedingtes umgekehr proportionales Verhalten der Volumen-, und Gesamt-HCl-Sekretion und der HCl-Konzentration während der beiden Versuchsabschnitte.

Diese Beziehungen gelten sowohl für die Versuche am unbeeinflußten Tier, nach Kochsalzinjektion so wie auch nach Stimulation mit Histamin und Pentagastrin.

Es zeigte sich, daß nach anfänglicher hoher Volumensekretion das Volumen der zweiten Phase absank. Das gleiche Bild der Reduktion machte sich auch bei Untersuchungen der HCl-Konzentration und HCl-Sekretion bei Betrachtung der Einzelwerte nach Reizdosen bemerkbar.

Über die Ursache dieser auffälligen Beziehung der Sekretion während der beiden Versuchsphasen kann vorerst keine bindende Aussage gemacht werden. Für die starke Reduktion der Sekretion zur Zeit t_{3-6h} bei hoher Primärsekretion werden zum Teil Dehydratationserscheinungen verantwortlich sein. Der Einfluß der Dehydratation auf die Magensekretion wurde mehrfach nachgewiesen (NECHELES und OLSEN 1942; DRAGSTEDT, WOODWARD, NEAL, HARPER und STORER 1959).

Die Zunahme der Sekretion in der Zeit t_{3-6h} bei geringer Primärsekretion widerspricht jedoch der generellen Hypothese der Dehydratationserscheinungen. In diesem Falle liegt nicht nur eine geringe Volumensekretion, sondern auch eine sehr niedere HCl-Konzentration vor, so daß eine allgemeine Insuffizienz der Magenmukosa zu diskutieren ist. Mit zunehmender Erholung des Tieres vom Operationsstress kehrt die Magenmukosa zu einer normalen Sekretionsrate zurück. Neben den Erscheinungen der Dehydratation wird demnach der Ausgleich der Hypo- und Hypersekretion mit Rückkehr zur Normalsekretion für diese Beziehung verantwortlich sein.

Aufgrund der oben besprochenen Beziehung zwischen erster und zweiter Sammelperiode, wird eine eindeutige Aussage über eine eingetretene Stimulation der Magensaftsekretion nur dann möglich sein, wenn Tiere gleicher Primärsekretion miteinander verglichen werden. Somit wären jedoch nur 10-15 % der Versuchstiere für eine Auswertung geeignet.

Aufgrund der am unbeeinflussten Tier gefundenen Abhängigkeiten der Volumensekretion und HCl-Konzentration beider Sammelperioden kann jedoch ein Korrekturfaktor ermittelt werden. Mit seiner Hilfe ist es möglich die Fehler auszugleichen oder abzuschätzen, die durch die unterschiedliche Primärsekretion bedingt sind. Am Beispiel der Dosis-Wirkungskurve des Pentagastrins soll dies Verfahren näher dargestellt werden:

Die Regressionsgerade beim nicht stimulierten Tier für die Beziehung zwischen der Konzentration an freier und totaler HCl der ersten und zweiten Sammelperiode lautet:

$$\frac{HCl_1}{HCl_2} = a \cdot HCl_1 + b$$

Im Falle der Gleichheit der HCl-Konzentrationen während beider Sammelperioden ist $HCl_1 = HCl_2$. Beim unbeeinflussten Tier entspricht dem Wert von HCl_2 aber die Säurekonzentration, auf die sich die Magensekretion während der zweiten Sammelperiode nach Maßgabe des Ausgangswertes einstellt. Beim stimulierten Tier kann dieser Wert allerdings nicht mehr ermittelt werden, da er durch die Stimulation maskiert wird. Er kann jedoch mit der Wahrscheinlichkeit der Gültigkeit der Regressionsgeraden für die Basalsekretion ermittelt werden.

$$HCl_2 = \frac{HCl_1}{a \cdot HCl_1 + b} = HCl_1 \text{ korr. beim stimulierten Tier}$$

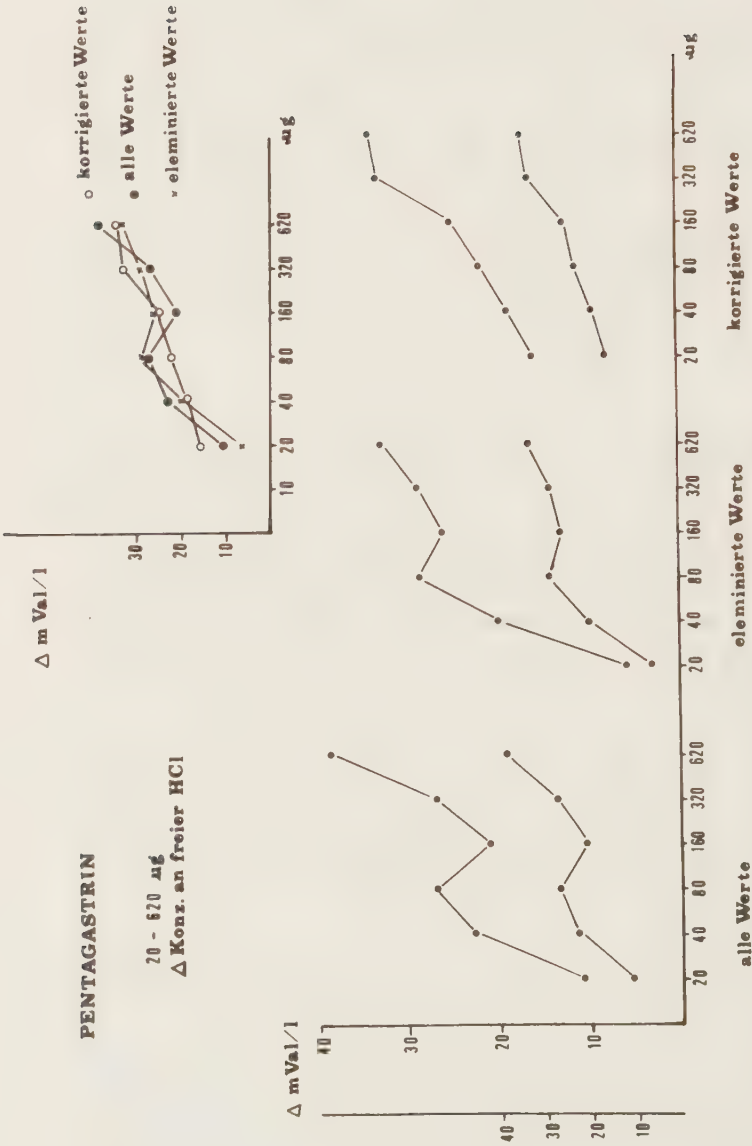
Für den Konzentrationsunterschied der Säuren zwischen den beiden Sammelperioden ergibt sich beim stimulierten Tier:

$$HCl = HCl_2 - \frac{HCl_1}{a \cdot HCl_1 + b}$$

Die Koeffizienten a und b sind den entsprechenden Regressionsgeraden beim nicht stimulierten Tier zu entnehmen.

Auf die Dosis-Wirkungskurve des Pentagastrins angewendet (Tab. IX, Abb. 17) bestätigt die Korrektur die früher geäußerte Vermutung einer infolge niedriger Primärkonzentration überhöhten fehlerhaften Sekretionsantwort bei Dosen von 40 und 80 $\mu\text{g/kg/KG}$. Die Dosis-Wirkungskurve zeigt nach der Korrektur sämtlicher Werte einen linearen Anstieg.

Abb. 17



Dosis-Wirkungskurve nach Stimulation mit Pentagastrin (20-620 μg)
eleminierte Werte: Werte nur von Tieren mit Volumina über 1,5 ml und unter 6,0 ml und mit HCl-Konzentrationen über 25 mVal/l und unter 70 mVal/l in der ersten Sammelperiode (t_{0-3h}).

korrigierte Werte: eleminierte Werte nach Berechnung des Korrekturfaktors.

Ordinate: einfacher und doppelter Maßstab

Tab. IX

Dosis-Wirkungskurve für Pentagastrin, freie HCl-Konz. mVal/l s₁

	20	40	80	160	320	620 ug/kg
alle Werte	11,45	23,50	27,43	21,02	27,97	39,40 mVal/l
eleminierte Werte	6,85	20,54	29,78	26,76	29,36	33,25 mVal/l
korrigierte Werte	16,44	19,22	22,64	25,16	33,81	34,30 mVal/l

eleminierte Werte: Tiere mit Volumina über 1,5 ml und unter 6,0 ml und mit HCl-Konzentration über 25 mVal/l und unter 70 mVal/l in der ersten Sammelperiode (t_{0-3h})

korrigierte Werte: eleminierte Werte nach Berechnung des Korrekturfaktors

Die hier angewandte Methode der Transduodeno-gastrischen Fistel erwies sich für die durchgeführten Untersuchungsreihen als qualitativ zuverlässige Methode. Sie war technisch einfach durchzuführen. Eine möglichst kurze OP-Dauer von ca. 5 Minuten sollte unnötige Stresssituationen vermeiden. Auf eine Narkose während der Magensaftsammelperiode wurde verzichtet, um mögliche Einflüsse des Narkotikums auf den Vagus und somit auf die Magensaftsekretion auszuschließen. Der Nachteil der Methode lag in der langen Zeit der Sammelperiode über 2 mal 3 Stunden. Im Gegensatz dazu beendete SHAY seine Versuche nach 4 Stunden; HANSKY sammelte den Magensaft über 3 Stunden. Trotz sorgfältiger Lagerung der eigenen Versuchstiere ließ sich eine unphysiologische Stresssituation über diese lange Dauer nicht verhindern, und somit einen Einfluß auf die Sekretion nicht völlig ausschalten.

Der Vorteil der Methode lag in der individuellen Basalsekretionsmessung, die einen Vergleich zwischen 1 und 2 Sammelperiode ermöglichte.

E. Zusammenfassung

In der Arbeit wurde die Magensaftsekretion bei Ratten mit akuter Transduodeno-gastrischer Fistel nach Stimulation mit Histamin und Pentagastrin untersucht.

Die Versuchsreihen wurden am unbeeinflussten Tier, am Tier nach Injektion von Kochsalz, nach Stimulation mit Histamin und Pentagastrin vorgenommen.

Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- a) Eine signifikante Abhängigkeit der Volumen-Sekretion, HCl-Konzentration und Gesamt-HCl-Sekretion vom Tiergewicht konnte bei vorliegendem Tiermaterial nicht gefunden werden.
- b) Die Häufigkeitsverteilung der Volumensekretion ergab: 68 % der operierten Tiere sezernierten während der Zeit t_{0-3h} ein Volumen von 1-4 ml.
- c) Nach Stimulation mit Histamin (Imido 1, 2, 3 mg) zeigt sich schon bei 1 mg eine signifikante, dosisabhängige Zunahme der HCl-Konzentration.
- d) Nach Pentagastringaben (20-620 $\mu\text{g/kg}$ Tiergewicht) stieg die HCl-Konzentration proportional der Menge an. Eine signifikante Zunahme der HCl-Konzentration konnte ab einer Dosis von 40 $\mu\text{g/kg}$ Konzentrationsgewicht nachgewiesen werden.
- e) Es besteht eine Beziehung zwischen der Sekretion in der 1. und 2. Sammelperiode. Volumensekretion, HCl-Konzentration und Gesamt-HCl-Sekretion verhalten sich während dieser zwei Phasen umgekehrt proportional zueinander. Die Reduktion von Volumen, Konzentration und Gesamtsekretion nach anfänglich erhöhter Sekretionsleistung konnte sowohl anhand der Basalsekretion wie auch nach Stimulation nachgewiesen werden.

Literaturverzeichnis

- ADASHEK, K. und
GROSSMAN, M.I.: Response of Rats With Gastric Fistulas to Injection of Gastrin.
Proc. Soc. Exp. Bio.Med. 112, 629-631 (1963)
- ALBINUS, M. und
SEWING, K. FR.: Die Wirkung von Gastrin II, Bethanecol und Histamin auf die Säuresekretion bei Ratten.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 260, 89-90 (1968)
- ALPHIN, R.S. und
LIN, P.N.: Preparation of chronic deervated gastric pouches in the rat.
Am. J. Physiol., 197, 257 (1959)
- AMBRUS, J.L.,
AMBRUS, C.M. und
HARRISSON, J.W.: Gastric acid secretion and gastric ulcer formation of rats and guinea pigs.
Am. J. Physiol. 173, 95 (1953)
- BADER, J.P.,
LAUDAT, M.,
DUBRASQUET, M.,
BONFILS, S. und
LAMBLING, A.: Pouvoir secretagogue (P.S.U.) d'une fraction d'urines humaines vis-à-vis de l'estomac du rat.
Soc. Biol., 1390-1393 (1963)
- BADER, J.P.,
BONFILS, S.,
LAUDAT, P.,
DUBRASQUET, M. und
LAMBLING, A.: Le pouvoir gastro-secretagogue des urines dans le syndrome de Zollinger-Ellison.
Revus int. d'Hepatologie, 3, 723-736 (1966)
- BARRETT, A.M.,
RAVENTOS, J. und
SIDDALL, R.A.: Influence of some aneathetics on pharmacologically stimulated gastric secretion in the rat.
Brit. J. Pharmacol., 28, 51-63 (1966)
- BAUME, P.E. und
LAW, D.H.: Effect of Histamin on Gastric Secretion in the Pylorus Ligated Rat.
Proc. Soc. Exp.Biol. and Med. 119, 461-465 (1965)
- BETHE, A. und
BERGMANN, G.v.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie.
Bd. II, Verdauung und Verdauungsapparat, 600, Groebels, Springerverlag, 1927
- BOLK, L.
GÖPPERT, E.
KALLIUS, E. und
LOBUSCH, W.: Handbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere.
Asher und Co., Amsterdam, Bd. III 453-455 (1967)

- BONFILS, S.,
BADER, J.P.,
DUBRASQUET, M.
LAMBLING, A.: Depistage, dans les urines humaines,
de substance excitant la secretion
gastrique du Rat.
Soc. Biol., 259-263 (1963)
- BONFILS, S.,
Rossi, G. und
LAMBLING, A.: Etude de la secretion gastrique du
rat par fistule duodenale. Rev. franc.
Etud. clin. biol. 3 (1958) 977
- BRODIE, D.A. und
KNAPP, P.G.: The mechanism of inhibition of gastric
secretion in the pylorus-ligated rat
produced by esophageal ligation.
Fed. Proc. 25, 513 (1965)
- DONALD, D.E. und
CODE, C.F.: A study of acid secretion in fasting
rats.
Gastroenterol. 50, 298-303 (1952)
- DRAGSTEDT, L.R.,
WOODWARD, E.R.,
NEAL Jr. W.B.,
HARPER, P.V. und
STORER E.H.: Secretory studies on the Isolated
Stomach.
Arch. Surg. 60, 1 (1950)
- FRIEDMAN, M.H.F.: Histamin Ineffective in Rat as a Gastric
Secretory Stimulant.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 54, 42-44
(1943)
- GEORGHIOU, Th.,
KLEIN, H.J.,
FROTZ, H.,
JIRMANN, V.W. und
EDER, M.: Untersuchungen über den Mechanismus
der Magensaftsekretion der Ratte nach
Pentagastrin- und Betazolstimulierung.
Klin. Wschr., 47. Jg., Heft 22,
1206-1213 (1969)
- GHOSH, M.N. und
SCHILD, H.O.: Continuous recording of acid gastric
secretion in the rat.
Brit. J. Pharmacol. 13, 54-61 (1958)
- GHOSH, M.N.: A quantitative method for the assay of
inhibitors of acid gastric secretion
in the rat.
Brit. J. Pharmac., 13, 118-124 (1958)
- HALTER, F.,
GANGULI, P.C.,
MARSHALL, M. und
CREAN, G.P.: Preliminary Communication of the Effect
of Gastrin II on Acid Secretion in
Conscious Rats with Chronic Gastric
Fistula.
Gastroenterologia 106, 194-201 (1966)

- HANSKY, J.: Response of the pylorus and oesophageal ligated rat to gastrin and related peptide.
Aust. J. exp. Biol. med. Sci., 46, 473-478 (1968)
- HARKINS, H.N.: The prevention of pyloric ligation-induced ulcers of the gastric rumen of rats by transabdominal vagotomy; a preliminary report.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 70, 174 (1947)
- HUNT, J.N. und SPURRELL, W.R.: The pattern of emptying of the human stomach.
Physiol., 113, 157 (1951)
- KIM, K.S. und SHORE, P.A.: Mechanism of action of Reserpine and Insulin on gastric amines and gastric secretion, and the effect of monamine oxidase inhibition.
J. Pharmacol. 141, 321-325 (1963)
- KLEIN, H.J., GHEORGHIU, T., FROTZ, H. und EDER, M.: Untersuchung der Pentagastrinwirkung auf die Sekretion des Rattenmagens.
Z. ges. exp. Med. 148, 124-130 (1968)
- KOMAROV, S.A., SHAY, H., RAYPORT, M. und FELS, S.: Some observation on gastric secretion in normal rat.
Amer. Gastro. Asso., 3, 406-413 (1944)
- KOMAROV, S.A., BRALOW, S.P. und BOYD, E.: A permanent rat gastric fistula.
Proc. of the Soc. for Exp. Biol. and Med. 112, 451-453 (1963)
- KYLE, J. und WELBOURN, R.B.: The effect of histamine on gastric secretion and ulceration in the pylorus-ligated rat.
Gastroenterol. 30, 593-597 (1956)
- LAI, K.S.: Studies on Gastrin.
Gut. 5, 327-333 (1964)
- LAMBLING, A., BONFILS, S., BADER, J.P. und DUBRASQUET, M.: Le pouvoir secretagogue des urines de l'homme (P.S.U.)
Gastroenterol, 103, 152-160 (1965)
- LANE, A., IVY, A.C. und IVY, E.K.: Response of the chronic gastric fistula rat to histamine.
Amer. J. Physiol. 191, 221-228 (1957)

- LEE, Y.H. und
THOMPSON, J.H.: Effect of anesthetic agents on maximal histamin-induced gastric secretion in Shay rats.
Amer. Journ.of Physiol. 213, Nr. 5, 1331-1333 (1967)
- LEVINE, R.J.: Stimulation by saliva of gastric acid secretion in the rat.
Life Sciences, 4, 959-964 (1965)
- MADDEN, R.J.,
RAMSBURG, H. und
HUNDLEY, J.M.: A critical study on the Shay Rat.
Gastroenterol. 18, 119 (1951)
- MOORE, F.R.,
MURAT, J.E.,
ENDAHL, G.L.,
BAKER, I.L. und
ZOLLINGER, R.M.: Diagnosis of ulcerogenic tumors of the pancreas by bicassay.
Am.J.Surg. 113, 735 (1967)
- OEHMKE, H.J.: Beitrag zur Kenntnis des makroskopischen Baues des Rattenmagens.
Zschr. Versuchstierk. Bd. 3, 55-62 (1963)
- ROE, J.H. und
DYER, H.M.: Relation of nutrition to gastric function: an experimental method.
Proc. Soc. Exp.Biol. and Med. 41, 603 (1939)
- SEWING, K.F. und
ALBINUS, M.: Effect of gastrin I and caerulein on gastric acid secretion in rats.
J.Pharm. Pharmac. 21, 58-59 (1969)
- SHAY, H.,
KOMAROV, S.A.,
MERANZE, D.,
GRUENSTEIN, M.
SIPLE, T.H.: A simple method for uniform production of gastric ulceration in the rat.
Gastroenterol. 5, 43, (1945)
- SHAY, H.S.,
SUN, D. und
GRUENSTEIN, M.: A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat.
Gastroenterol. 26, 906-913 (1954)
- SVENNSON, S.E.: Secretory behavior and histamin formation in the rat Heidenhain poche following antrectomy.
J. Physiol. 207, 699-708 (1970)

- THORNTON, G.H. und
CLIFTON, J.A.:
Estimation of gastric hydrochloric
acid secretion in rats by a test meal
technique.
Am. J. Physiol. 197, 263-268 (1959)
- VASSEUR, B.,
MOLINE, J,
WALTZING, P. und
HARICHAUX, P.:
Effet de la gastrine sur le débit py-
lorique chez le Rat.
C.R. Soc.Biol. (Paris), 160, 2192 (1966)
- WILKEN, B.J.,
HARDY, J.D.,
TURNER, M.D.,
LOWE, C.F.,
HUNT, D.G. und
BILUPS, W.A.:
Bioassay in the diagnosis of Zollinger-
Ellison Syndrom.
Am. Soc. 170, 922 (1969)
- WILSON, S.D.,
MATHISON, J.A.,
SCHULTE, W.J. und
ELLFSON, D.H.:
The role of bioassay in the diagnosis
of ulcerogenic tumors.
Arch.Surg. 97, 437 (1968)

G. Lebenslauf

Am 4. August 1946 wurde ich, Carmen-Sylvia Keßler, geb. Pabst, als Tochter des Arztes Dr. med. Helmut Pabst und seiner Ehefrau Rohtraut geb. Elsässer in Berlin geboren. Von 1953-1959 besuchte ich die Grundschule (Rudolf-Steiner-Schule) in Berlin-Dahlem, wurde dann 1959 in das Arndt-Gymnasium umgeschult und legt dort 1966 die Reifeprüfung ab.

Von 1966-1972 studierte ich Human-Medizin in Berlin. 1968 bestand ich in Berlin die ärztliche Vorprüfung und 1972, ebenfalls in Berlin, das medizinische Staats-examen.

